

**SVEUČILIŠTE U ZAGREBU**  
**MEDICINSKI FAKULTET**

**Antonia Jazvac**

**Zaboravljeni antibiotici kao moguće olakšanje  
u liječenju u sadašnjosti i budućnosti**

**DIPLOMSKI RAD**



**Zagreb, 2017.**

Ovaj diplomski rad izrađen je u Zavodu za urogenitalne infekcije Klinike za infektivne bolesti „Dr. Fran Mihaljević“ u Zagrebu pod vodstvom doc. dr. sc. Dalibora Vukelića i predan je na ocjenu u akademskoj godini 2016./2017.

## POPIS KRATICA

AIDS (eng. acquired immunodeficiency syndrome) - sindrom stečene imunodeficijencije

BHS-A – beta-hemolitički streptokok grupe A

DNA (eng. deoxyribonucleic acid) - deoksiribonukleinska kiselina

EMA (eng. European Medicines Agency) - Europska agencija za lijekove

ESBL (eng. extended spectrum beta-lactamase) - beta-laktamaze proširena spektra

ESCMID (eng. European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases) - Europsko društvo za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti

ESGAP (eng. ESCMID Study Group for Antibiotic Policies) - radna skupina za primjenu antibiotika Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti

EU – Europska unija

MRSA (eng. methicillin-resistant Staphylococcus aureus) – Staphylococcus aureus otporan na meticilin

MSSA (eng. methicillin-sensitive Staphylococcus aureus). Staphylococcus aureus osjetljiv na meticilin

OPAT (eng. outpatient parenteral antimicrobial therapy) – parenteralno antimikrobno liječenje nehospitaliziranih pacijenata

PBP (eng. penicillin binding protein) - protein koji veže peniciline

RNA (eng. ribonucleic acid) - ribonukleinska kiselina

SAD – Sjedinjene Američke Države

SZO – Svjetska zdravstvena organizacija

tRNA – transportna ribonukleinska kiselina

UN – Ujedinjeni narodi

VISA (eng. vancomycin-intermediate Staphylococcus aureus)

VRE (eng. vancomycin-resistant enterococci) - enterokoki otporni na vankomicin

## SADRŽAJ

1. UVOD .....	1
2. ZAŠTO TREBAMO ZABORAVLJENE ANTIBIOTIKE ? .....	4
2.1. MIKROBIOLOŠKI KRITERIJI .....	5
2.1.1. ANTIMIKROBNI SPEKTAR .....	5
2.1.1.1. PENICILINSKI ANTIBIOTICI .....	5
2.1.1.2. CEFOKSITIN .....	8
2.1.1.3. KLORAMFENIKOL .....	9
2.1.1.4. KVINUPRISTIN-DALFOPRISTIN.....	10
2.1.1.5. SPEKTINOMICIN.....	10
2.1.1.6. TEIKOPLANIN .....	11
2.1.1.7. TOBRAMICIN .....	12
2.1.1.8. KOLISTIN .....	12
2.1.2. MEHANIZAM DJELOVANJA.....	13
2.1.2.1. KOLISTIN .....	13
2.1.2.2. FOSFOMICIN .....	14
2.1.2.3. FUSIDIČNA KISELINA .....	14
2.1.2.4. NITROFURANTOIN.....	15
2.2. FARMAKOKINETSKI KRITERIJI .....	16
2.2.1. KLORAMFENIKOL.....	16
2.2.2. ERTAPENEM.....	16
2.2.3. FOSFOMICIN.....	17
2.2.4. TEIKOPLANIN .....	18
2.3. KLINIČKI KRITERIJI .....	18
2.3.1. ANTIBIOTICI SA SPECIFIČNOM NIŠOM.....	18
2.3.1.1. ANTISTAFILOKONI PENICILINI .....	19
2.3.1.2. PENICILIN V .....	19
2.3.1.3. PENICILIN G .....	19
2.3.1.4. SPEKTINOMICIN.....	19
2.3.1.5. TEMOCILIN .....	20
2.3.2. JEDINI DOSTUPNI ANTIBIOTIK U SVOJOJ SKUPINI LIJEKOVA.....	20

2.3.2.1. AZTREONAM .....	21
2.3.2.2. KOLISTIN .....	22
2.3.2.3. FOSFOMICIN .....	22
2.3.2.4. FUSIDIČNA KISELINA .....	22
2.3.2.5. METENAMIN .....	22
2.3.2.7. SPEKTINOMICIN.....	23
2.3.3. NEDOSTATAK ALTERNATIVNOG LIJEKA.....	23
2.3.3.1. KOLISTIN .....	23
2.3.3.2. KVINUPRISTIN – DALFOPRISTIN.....	24
3. RASPRAVA .....	25
4. ZAHVALA .....	28
5. LITERATURA .....	29
6. ŽIVOTOPIS .....	33

## **SAŽETAK**

### **ZABORAVLJENI ANTIBIOTICI KAO MOGUĆE OLAKŠANJE U LIJEČENJU U SADAŠNJOSTI I BUDUĆNOSTI**

Antonia Jazvac

Učestalost višestruko otpornih bakterija sve je veća, a infekcije otpornim bakterijama sve je teže liječiti. Otpornost bakterija na antibiotike postaje jedna od temeljnih prijetnji ljudskome zdravlju, razvoju i sigurnosti. Razvoj novih antimikrobnih lijekova nije dovoljno brz niti dovoljno učinkovit, a zdravstveni sustavi pojedinih zemalja nisu u stanju samostalno riješiti problem.

Dobro je što je važnost problema prepoznata i isti je predstavljen na najvišoj razini. Tako su zemlje članice UN-a 22.9.2016. godine na godišnjoj sjednici Opće skupštine u New Yorku zaključile da je potrebno raditi zajedno i donijele skup mjera sa ciljem smanjenja širenja infekcija uzrokovanih bakterijama otpornima na antibiotike i učinkovitijeg liječenja.

U radu ću prikazati potencijalnu korist starijih i djelomično zapostavljenih, a na pojedinim tržištima i zaboravljenih antibiotika.

ključne riječi: višestruko otporne bakterije, zaboravljeni antibiotici

## **SUMMARY**

### **FORGOTTEN ANTIBIOTICS AS POSSIBLE TREATMENT FACILITATION NOW AND IN THE FUTURE**

Antonia Jazvac

The number of multidrug resistant bacteria is rising and infections caused by these organisms are becoming increasingly harder to treat. Antibacterial resistance is becoming one of the biggest threats to human health, development and security. The development of new antimicrobial drugs is neither sufficiently fast nor sufficiently efficient and healthcare systems of individual countries are not capable of addressing the problem on their own.

It is reassuring that the importance of this problem has been recognized and it was presented at highest levels. On 22 September 2016 United Nations member states have on their annual General Assembly come to the conclusion that it is necessary to cooperate and introduced a number of measures with the aim to reduce the spread of infections caused by multidrug resistant bacteria and treat them more efficiently.

In this work I am going to demonstrate the potential utility of old and partly neglected, and on some markets even forgotten antibiotics.

keywords: multidrug-resistant bacteria, forgotten antibiotics

## 1. UVOD

Učestalost višestruko otpornih bakterija predstavlja ogroman problem, kako u nerazvijenim, tako i u najrazvijenijim zemljama svijeta. Višestruko otporne bakterije najčešće uzrokuju tzv. bolničke (nozokomijalne) infekcije koje je sve teže liječiti. Višegodišnja upozorenja zdravstvenih radnika iz cijelog svijeta koja govore o rastućoj opasnosti od povećanja broja bakterija otpornih na većinu poznatih antibiotika, a zbog kojih bi stanovništvo Zemlje moglo ostati bespomoćno i pred najjednostavnijim infekcijama, konačno su prepoznate i izvan medicinskih krugova.

Tako su zemlje članice UN-a 22.9.2016. godine na godišnjoj sjednici Opće skupštine u New Yorku zaključile da će poduzeti odgovarajuće mjere kojima će smanjiti prijetnju koju predstavljaju superbakterije otporne na antibiotike te će istodobno raditi na smanjenju širenja infekcija otpornih na sve poznate antibiotike.

Dr. Margaret Chan, direktorica Svjetske zdravstvene organizacije (SZO), globalnoga zdravstvenog ogranka Ujedinjenih naroda naglasila je da je otpornost bakterija na antibiotike jedna od temeljnih prijetnji ljudskome zdravlju, razvoju i sigurnosti te da obveze dogovorene na Skupštini moraju prerasti u brze i učinkovite akcije kojima će se obuhvatiti ljudi, životinje i sektor okoliša.

Potpisivanjem UN-ove deklaracije zemlje članice prihvatit će obvezu razvijanja nadzornih i regulatornih sustava za korištenje i prodaju antimikrobnih lijekova za ljude i životinje, potaknuti inovativne načine čiji je cilj razvoj novih antibiotika te educirati zdravstvene stručnjake da podižu svijest javnosti o sprječavanju infekcija otpornih na lijekove.

Dr. Martin Blaser, predsjednik savjetodavnog Vijeća za borbu protiv bakterija otpornih na antibiotike predsjednika Obame iznio je podatak da se godišnje u svijetu troši više od 300 000 tona antibiotika.

Ukoliko se trend razvoja otpornosti bakterija nastavi istim tempom procjena je da će 2050. godine zbog infekcija višestruko otpornim bakterijama godišnje umirati 25



milijuna ljudi (više od broja umrlih zbog šećerne bolesti, automobilskih nesreća i malignih bolesti zajedno). (1) U zemljama Europske unije (EU) već sada umire najmanje 25000 bolesnika godišnje zbog infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama. (2) U Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) više bolesnika umire od infekcija uzrokovanih zlatnim stafilokokom otpornim na meticilin (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* - MRSA) nego što umire kao o posljedica emfizema, AIDS-a, Parkinsonove bolesti i samoubojstava zajedno. (3) Borba protiv ubrzanog razvoja otpornosti bakterija na antibiotike i liječenja infekcija otpornim bakterijama predstavlja problem koji moramo rješavati višestrukim rješenjima. Među najvažnijim potrebno je:

1. ubrzati razvoj novih antimikrobnih lijekova
2. ubrzati razvoj jeftinih i sigurnih dijagnostičkih testova uz pomoć kojih ćemo smanjiti upotrebu antibiotika i smanjiti postotak pogreške
3. ubrzati razvoj novih cjepiva
4. pojačati nadzor nad primjenom antibiotika (surveillance)
5. poticati skupljanje podataka o otpornosti bakterija i potrošnje antibiotika širom svijeta
6. na temelju prikupljenih podataka, a prema savjetu eksperata pokušati uspostaviti nacionalnu strategiju i pokušati što je moguće racionalnije upravljati (stewardship) daljnjom potrošnjom antibiotika (2)
7. pokušati iskoristiti stare (zaboravljene) antibiotike

Malo je novih antibiotika koji će se pojaviti na tržištu tijekom sljedećih godina, a pogotovo je malo onih od kojih očekujemo značajna poboljšanja u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim Gram negativnim bakterijama. (4)

U svjetlu sve veće učestalosti višestruko otpornih bakterija te nedovoljno brzog razvoja novih antibiotika potrebno je razmišljati o dostupnosti i potencijalnoj upotrebljivosti starih antibiotika. Među starijim antibioticima koji su trenutno nedostupni u mnogim zemljama EU, SAD-u i Australiji osobito su poželjni oni antibiotici koje bismo mogli koristiti u liječenju infekcija uzrokovanih onim

višestruko otpornim bakterijama koje izazivaju invazivne infekcije poput sepse i endokarditisa te gnojnog meningitisa.

Razlozi zbog kojih nastaju nestašice i zbog kojih se stari lijekovi povlače s tržišta mnogostruki su, kompleksni i nedovoljno razumljivi.

Radna grupa za primjenu antibiotika (Study Group for Antibiotic Policies - ESGAP) Europskog društva za kliničku mikrobiologiju i infektivne bolesti (European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases - ESCMID) dokazala je da nestašica antibiotika uskog spektra vodi povećanoj potrošnji antibiotika širokog spektra i dodatno ubrzava razvoj višestruko otpornih bakterija. (5,6)

Nedvojbeno jedan od najvažnijih razloga povlačenja starih lijekova s tržišta je nedostatak profita (pogotovo na malim tržištima poput Hrvatske). Velik su uteg i sve veći zahtjevi regulatornih agencija tijekom uvođenja lijekova na tržište (kako novih, tako i starih) te tijekom produživanja dozvola za upotrebu. Tako mnogi stari potencijalno korisni, pa i po određenim svojstvima jedinstveni antibiotici, nisu dostupni na mnogim tržištima (na način da su povučeni s tržišta ili da nisu ni uvedeni u upotrebu).

## 2. ZAŠTO TREBAMO ZABORAVLJENE ANTIBIOTIKE ?

U svjetlu alarmantnog razvoja otpornosti bakterija i istovremeno sporog uključivanja novih antibiotika na tržište pokušat ću prikazati potencijalnu korist starijih i djelomično zapostavljenih, a na pojedinim tržištima i zaboravljenih antibiotika. Mnogi od tih starijih potencijalno korisnih lijekova nikad nisu bili dostupni ili su povučeni s pojedinih tržišta. (7,8) Teško je definirati što je to stari ili zaboravljeni antibiotik, no u radu ću se usredotočiti isključivo na lijekove koje možemo koristiti u liječenju sistemskih infekcija, a koji su u određenom vremenskom razdoblju bili registrirani u pojedinim zemljama Europe, SAD-u ili Australiji (9) , a čija bi šira primjena danas i u budućnosti mogla biti višestruko korisna.

Više je načina kako nam pojedini stari antibiotici mogu pomoći:

1. Mikrobiološki kriteriji
  - 1.1. Antimikrobni spektar
  - 1.2. Mehanizam djelovanja
2. Farmakokinetički kriteriji
3. Klinički kriteriji
  - 3.1. tzv. „niche“ antibiotici – jedini učinkoviti za pojedinog uzročnika ili u pojedinoj indikaciji
  - 3.2. Jedini djelotvorni antibiotik u pojedinoj skupini antibiotika
  - 3.3. Antibiotici koji nemaju zamjenu

## **2.1. MIKROBIOLOŠKI KRITERIJI**

### **2.1.1. ANTIMIKROBNI SPEKTAR**

Liječenje infekcija uzrokovanih mnogim bakterijama predstavlja problem, a među njima globalno najveći problem (ali, naravno, ne i jedini) predstavlja liječenje infekcija koje uzrokuju:

1. *Staphylococcus aureus* otporan na meticilin (MRSA)
2. *Staphylococcus aureus* intermedijarno osjetljiv na vankomicin (VISA)
3. *Enterococcus faecium* otporan na vankomicin (VRE)
4. *Streptococcus pneumoniae* otporan na penicilin
5. Enterobacteriaceae otporne na cefalosporine treće generacije (npr. *Escherichia coli*)
6. Enterobacteriaceae otporne na karbapeneme (npr. *Klebsiella pneumoniae*)
7. nefermentativne Gram negativne bakterije otporne na karbapeneme (npr. *Pseudomonas aeruginosa*)

Jedinstvenu vrijednost s obzirom na antimikrobni spektar posjeduje niz antibiotika.

#### **2.1.1.1. PENICILINSKI ANTIBIOTICI**

##### **Penicilin G**

Penicilin G nestabilna je kiselina koja dolazi kao kristalinični penicilin, tj. natrijeva (benzilpenicilin) ili kalijeva sol te dva depo preparata, prokain penicilin i benzatin penicilin. (10). Penicilin G nije otporan na želučanu kiselinu pa se primjenjuje parenteralno. Klasični penicilin G (u obliku dviju topljivih soli) može se primijeniti

intramuskularno ili intravenski. (10) Brojni uzročnici razvili su otpornost na penicilin, no nasreću ne i *Streptococcus pyogenes* (BHS-A). Tako se penicilin u peroralnoj formi koristi u liječenju streptokokne angine (11), a u intravenskoj za liječenje teških infekcija poput streptokokne sepse, endokarditisa ili meningitisa. Penicilin je nezamjenjiv u liječenju sifilisa, a za napomenuti je da ne postoje kliničke studije koje bi dokazale učinkovitost drugih antibiotika u liječenju sifilisa kod trudnica. Učinkovitost drugih antibiotika u liječenju sifilisa centralnog živčanog sustava nije dovoljno detaljno ispitana. (12)

Penicilin G bi trebalo imati na raspolaganju zbog liječenja niza infekcija, a u prvom redu zbog liječenja streptokoknih infekcija (u slučaju nestašice potrebno je liječiti antibioticima šireg spektra što direktno utječe na razvoj otpornosti bakterija) te sifilisa. Preparati penicilina produženog djelovanja neophodni su za profilaksu kod bolesnika nakon preboljele reumatske vrućice.

Osnovni razlog zašto ovih lijekova nema na tržištu je nedostatak ekonomske isplativosti, a nekad i otežana nabava s obzirom da ih danas proizvode tvornice s tržišta poput Indije. S obzirom na mjesto proizvodnje, regulatornim agencijama otežan je posao provjere kvalitete.

Lijekovi su dostupni na hrvatskom tržištu, no uz povremene nestašice parenteralnih pripravaka.

## **Temocilin**

Temocilin je beta-laktam, derivat tikarcilina. Premda se radi o lijeku jedinstvenih svojstava, danas je prisutan u malom broju zemalja. Nikad nije bio široko upotrebljavan.

Kao i drugi beta-laktami, temocilin djeluje vezanjem na proteine koji vežu peniciline (PBP), no za razliku od većine penicilinskih antibiotika, primarno najviše na PBP-1 i PBP-3, dok je afinitet za PBP-2 malen. (10) Temocilin je stabilan protiv beta-laktamaza, uključujući i ESBL. (10)

U Ujedinjenom Kraljevstvu i Belgiji temocilin je registriran za liječenje sepse, urinarnih infekcija i infekcija donjeg dišnog sustava u kojima se sumnja ili su potvrđene Gram negativne bakterije kao uzročnici. (8) Istraživanja su pokazala uspješno izlječenje respiratornih infekcija koje uzrokuje *Burkholderia cepacia* (*B. Cepacia*). Prednost ovog lijeka je i što ne inducira beta-laktamaze. (13) Kako se radi o lijeku uskog spektra, nije uočeno da dovodi do selekcije otpornih sojeva ili postantimikrobnog proljeva. (8)

Temocilin je aktivan protiv *Burholderiae cepaciae* kao bakterije koja predstavlja ogroman problem kod bolesnika oboljelih od cistične fibroze. *B. cepacia* stoga je njegova specifična niša, jedinstvena indikacija za uporabu. Aktivan je i protiv *Neisseriae gonorrhoeae* i *Haemophilus influenzae*. (10)

Razlog male zastupljenosti ovog lijeka bila je niska cijena te nedostatak spoznaje o važnosti liječenja antibioticima što je moguće užeg spektra. Danas njegov značaj raste zbog sve većeg broja imunokompromitiranih bolesnika i potrebe za lijekom koji je učinkovit protiv *B. cepacia*.

Nije dostupan na hrvatskom tržištu.

### **Izoksazolil penicilini**

Izoksazolil penicilini semisintetski su pripravci otporni na stafilokokne beta-laktamaze. Više je antibiotika u ovoj skupini: oksacilin, kloksacilin, dikloksacilin i flukloksacilin. (10) Posebnost izoksazolil penicilina njihova je otpornost na penicilinazu koju proizvodi *Staphylococcus aureus* i odlična aktivnost protiv ovog uzročnika. Glavna indikacija za izoksazolil peniciline su infekcije *S. aureusom* osjetljivim na meticilin (MSSA). Svi su podjednako učinkoviti. (10) Koriste su u infekcijama kože i potkožja, kao što su celulitis, infekcije opekline i postoperativni apscesi. Učinkoviti su u liječenju teške pneumonije, meningitisa i endokarditisa uzrokovanog *S. aureusom*. Imaju važnu ulogu i u empirijskom liječenju gnojnog artritisa. (14) Izoksazolil penicilini lijek su izbora za osteomijelitis kad je dokazan *S. aureus* kao uzročnik. (10)

Nedostatak izoksazolil penicilina na tržištu vodi potrošnji antibiotika šireg spektra, a u nekim indikacijama (gnojni meningitis uzrokovan MSSA-om) nemamo adekvatne zamjene. Razlog nedostatka pojedinih ili svih lijekova prvenstveno je ekonomske prirode.

Ovi su lijekovi dostupni na hrvatskom tržištu.

#### **2.1.1.2. CEFOKSITIN**

Cefoksitin je antibiotik iz druge generacije cefalosporina. Cefamicini su prirodni produkti *Streptomyces* spp., a cefoksitin je razvijen njihovom modifikacijom. (10) Cefoksitin se primjenjuje isključivo parenteralno. Dobro prodire u intersticij i kroz peritonej kirurških pacijenata. U tkivima zdjelice također postiže zadovoljavajuće koncentracije. (10) Većina stafilokoka i streptokoka osjetljiva je na cefoksitin, izuzetak je MRSA. Ono što je posebnost cefoksitina je dobra aktivnost protiv mikobakterija. *Mycobacterium abscessus* je osjetljiv na cefoksitin, a također i oko 50% *Mycobacterium fortuitum*. (10) Cefoksitinom je moguće liječiti nekomplikirane infekcije kože, mokraćnog sustava i pluća. Nadalje, može se primijeniti u upalnoj bolesti zdjelice u kombinaciji s doksiciklinom te u profilaksi prije carskog reza. (15)

Specifičnost cefoksitina je dobro djelovanje na mikobakterije. *Mycobacterium abscessus* kompleks označava skupinu brzorastućih netuberkuloznih mikobakterija koje mogu uzrokovati infekcije mekih tkiva, središnjeg živčanog sustava, oka, bakterijemiju i dr. (16) Za liječenje infekcija mekih tkiva koje uzrokuje *M. abscessus* obično se koristi u visokim dozama, do 12 g na dan, u kombinaciji s amikacinom i makrolidima. Terapije su dugotrajne, ovisno o sijelu. Za osteomijelitis treba i do šest mjeseci. (16) Plućnim su infekcijama podložniji oboljeli od cistične fibroze, bronhiektazija ili s tuberkulozom pluća u anamnezi. (16) Infekcije s *M. abscessus* najčešće imaju dugotrajan i polagan tijek. *Mycobacterium fortuitum* također pripada u skupinu brzorastućih mikobakterija, a može uzrokovati kožne infekcije, osteomijelitis i infekcije zglobova te keratitis i ulceracije rožnice. Diseminirana bolest uglavnom se

javlja u AIDS-u. (17) Potrebno je dugotrajno liječenje s barem dva lijeka na temelju testa osjetljivosti. (17)

Zaključno, cefoksitin nije dostupan na tržištu mnogih zemalja, a za očekivati je da će njegova važnost i potreba za ovim lijekom rasti, prvenstveno zbog sve većeg broja imunokompromitiranih bolesnika te sve većeg broja bolesnika sa AIDS-om. Cefoksitin je dragocjen u liječenju infekcija atipičnim mikobakterijama kod imunokompromitiranih bolesnika.

Lijek nije dostupan na hrvatskom tržištu.

#### **2.1.1.3. KLORAMFENIKOL**

Kloramfenikol je prvi otkriveni antibiotik širokog spektra. Nekad je bio ključni antibiotik u liječenju teških infekcija poput sepse, teških upala pluća i meningitisa. Zbog supresije koštane srži povučen je sa tržišta. (10)

Prednost kloramfenikola je široki spektar i moguća uporaba u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama (enterokoki, rikecije, *Stenotrophomonas maltophilia*, itd.). Dodatna prednost je što peroralnim pripravcima možemo postići poželjne koncentracije u izoliranim teško dostupnim prostorima i tkivima, poput mozga i oka. (10)

Kloramfenikol se koristi pretežno u zemljama u razvoju jer je koristan u liječenju brojnih infekcija i uzročnika, a može se primijeniti peroralno u liječenju teških infekcija. (10)

Ukoliko se vrati na tržište razvijenih zemalja, služiti će u liječenju starijih osoba u ustanovama ograničene skrbi (s idejom manje upotrebe ostalih antibiotika) te kod malog broja bolesnika s infekcijama središnjeg živčanog kod kojih liječenje drugim antibioticima nije bilo uspješno.

Lijek nije dostupan na hrvatskom tržištu.



#### 2.1.1.4. KVINUPRISTIN-DALFOPRISTIN

Kvinupristin i dalfopristin kemijski pripadaju u streptogramine. Kvinupristin-dalfopristin djeluje inhibicijom sinteze proteina u bakterijskoj stanici. (10) Aktivan je protiv brojnih višestruko otpornih Gram pozitivnih aeroba. Osjetljivi su *Staphylococcus aureus*, uključujući i MRSA-u, koagulaza-negativni stafilocoki, uključujući i sojeve rezistentne na meticilin, *Streptococcus pneumoniae*, također uključujući sojeve rezistentne na beta-laktame i makrolide te ostali streptokoki. (10) Iako kvinupristin-dalfopristin ne djeluje na *Enterococcus faecalis*, *Enterococcus faecium* je osjetljiv, uključujući i sojeve rezistentne na eritromicin, gentamicin i vankomicin. (10)

Unatoč velikim očekivanjima, ova skupina antibiotika nije postigla uspjeh na tržištu i rijetko je dostupna u mnogim zemljama. Lijek je jedinstven u liječenju infekcija koje uzrokuje *Enterococcus faecium*, uključujući i sojeve rezistentne na ampicilin i vankomicin. Infekcije povezane s intravaskularnim kateterom uzrokovane ovim organizmom liječe se kvinupristin-dalfopristinom, a endokarditis kvinupristin-dalfopristinom u kombinaciji s ampicilinom ili doksiciklinom i rifampicinom. (18)

Lijek je dostupan na hrvatskom tržištu.

#### 2.1.1.5. SPEKTINOMICIN

Spektinomicin je po kemijskoj strukturi aminociklitol. Sličan je streptomycinu, ali ne spada u aminoglikozide u užem smislu. Danas se koristi samo za liječenje gonoreje i to slučaju anorektalne bolesti, ali ne i kod gonokoknih infekcija farinksa. (10)

Važan je u liječenju infekcija uzrokovanih rezistentnom *Neisseria gonorrhoeae*, a pogotovo kod bolesnika s istom dijagnozom koji su alergični na beta-laktamske antibiotike. (10)

U usporedbi s ceftriaksonom i amoksicilinom pokazao se jednako uspješnim i sigurnim kao ceftriakson, koji je trenutno lijek prvog izbora, i boljim od amoksicilina. (10) Potrebno je pomišljati na njega i bilo bi ga vrijedno imati na tržištu prvenstveno u svjetlu rastuće otpornosti gonokoka na antibiotike.

Lijek nije dostupan na hrvatskom tržištu.

#### **2.1.1.6. TEIKOPLANIN**

Teikoplanin je lipoglikopeptidni antibiotik srodan vankomicinu. Ima širok spektar djelovanja protiv Gram pozitivnih bakterija. U spektru teikoplanina nalaze se samo Gram pozitivni uzročnici. *Staphylococcus aureus* osjetljiv je na teikoplanin, uključujući i MRSA sojeve. (10) Teikoplanin ima dobar sigurnosni profil. Od reakcija preosjetljivosti, opisana je pojava „sindroma crvenog čovjeka“ koji se karakteristično javlja i kod brze infuzije vankomicina. Teške anafilaktoidne reakcije rjeđe se javljaju uz teikoplanin nego uz vankomicin, kao i blaže reakcije preosjetljivosti u vidu osipa. Opisani su slučajevi bolesnika alergičnih na vankomicin koji nisu imali nikakvu reakciju preosjetljivosti prilikom uzimanja teikoplanina. (10) Nefrotoksičnost je još jedna moguća nuspojava teikoplanina, opet rjeđa nego kod vankomicina. (19)

Teikoplanin je prikladan za liječenje u sličnim indikacijama kao i vankomicin. Velika prednost njegove uporabe je mogućnost primjene jednom dnevno, što znači da je njime moguće provoditi parenteralnu terapiju nehospitaliziranih pacijenata. Enterokokne infekcije, kao što su infekcije mokraćnog sustava, sepsa ili endokarditis, mogu se liječiti teikoplaninom kao monoterapijom ili u kombinaciji s aminoglikozidima. (10)

Teikoplanin je jedinstven u liječenju infekcija koje uzrokuju *Enterococcus gallinarum* i *Enterococcus casseliflavus*, uzročnika koji su najčešće otporni u na vankomicin (VanC tip rezistencije) i u čijem liječenju nemamo alternative. (10)

Dostupan je na hrvatskom tržištu.

#### 2.1.1.7. TOBRAMICIN

Tobramicin je aminoglikozidni antibiotik koji proizvodi *Streptomyces tenebrarius*. Tobramicin inhibira sintezu proteina u bakteriji, kao i drugi aminoglikozidi. Pokazalo se kako i subinhibitorne koncentracije tobramicina mogu smanjiti sintezu egzoenzima u *P. aeruginosa* i tako smanjiti oštećenje tkiva. (10) Inhalacijski oblik može se upotrijebiti kod bolesnika s cističnom fibrozom. Može se primijeniti i intratekalno. (10) Bolesnici oboljeli od cistične fibroze imaju veći volumen distribucije u teškim infekcijama, kao i veći klirens aminoglikozida te je kod njih potrebno primijeniti veću dozu lijeka. Tobramicin prolazi kroz placentu. (10).

Razlog zašto želimo imati ovaj lijek na tržištu je bolja učinkovitost protiv *Pseudomonas aeruginosa* u odnosu na ostale aminoglikozide. Liječenjem dijela bolesnika tobramicinom mogli bismo smanjiti korištenje antipseudomonasnih lijekova šireg spektra poput karbapenema i kolistina.

Nije dostupan na hrvatskom tržištu.

#### 2.1.1.8. KOLISTIN

Kolistin je antibiotik izoliran iz bakterije *Bacillus polymyxa*. Po kemijskom sastavu radi se o polipeptidnom antibiotiku. Dvije su farmakološki značajne formulacije kolistina, kolistin sulfat i kolistin metansulfonat (kolistimetat). Kolistin metansulfonat je predlijek, inaktivna supstanca koja u organizmu prelazi u kolistin koji ima antibakterijsku aktivnost i to je oblik za parenteralnu primjenu. (20)

Djeluje vezanjem na lipopolisaharid stanične stijenke bakterija. Točnije, natječe se s divalentnim kationima, poput  $Mg^{2+}$  i  $Ca^{2+}$  za vezanje na fosfatne grupe fosfolipida. Na taj način dovodi do disrupcije membrane i stanične smrti. (20)

Kolistin djeluje na brojne Gram negativne bakterije, uključujući i višestruko otporne sojeve *Pseudomonas aeruginosa*, *Acinetobacter baumannii* i *Klebsiella pneumoniae*. (20)

Kolistin metansulfonat koristio se početkom 1990-ih, prvenstveno kao lijek za infekcije kod pacijenata s cističnom fibrozom.

Nefrotoksičnost i neurotoksičnost su najvažnije nuspojave kolistina. Ovisne su o dozi i nestaju nakon obustave primjene lijeka (20), no bile su razlog zbog kojih je kolistin bio povučen s tržišta.

Po povratku na tržište dragocjen je, neophodan i nezamjenjiv u liječenju infekcija višestruko otpornim Gram negativnim bakterijama.

Dostupan je na hrvatskom tržištu.

### **2.1.2. MEHANIZAM DJELOVANJA**

Poznavanje mehanizma djelovanja od iznimnog je značaja, kako u primjeni antibiotika samog, tako i kod primjene više antibiotika istovremeno s ciljem sinergističkog učinka.

Kao antibiotike čiji je mehanizam djelovanja specifičan ističem kolistin, fosfomicin, fusidičnu kiselinu i nitrofurantoin.

#### **2.1.2.1. KOLISTIN**

Opisan je u prethodnom poglavlju, a potrebno ga je još jednom istaknuti kao najdragocjeniji lijek iz skupine zaboravljenih antibiotika.

Dostupan je na hrvatskom tržištu.

### 2.1.2.2. FOSFOMICIN

Fosfomicin je analog fosfoenolpiruvata, produkt bakterija roda *Streptomyces*. Baktericidno djeluje inhibicijom MurA enzima (UDP-N-acetilglukozamin enolpiruvil transferaze), koji katalizira prvi korak sinteze stanične stijenke. (21) Malena je molekula i dobro prolazi kroz biološke membrane. Može se primjenjivati peroralno ili intravenski. Ne veže se na proteine plazme i izlučuje se nepromijenjen bubrezima. (21) Brojne Gram pozitivne bakterije osjetljive su na fosfomicin (*S. aureus*, uključujući MRSA sojeve, *S. saprophiticus*, enterokoki, itd. ). (21,22) Među Gram negativnim bakterijama dobro su osjetljive bakterije roda *Salmonella*, *Shigella*, *Proteus mirabilis*, *Escherichia coli* (uključujući i ESBL sojeve), *Klebsiella*, *Enterobacter*, *Serratia* i *Citrobacter*. *Acinetobacter baumannii* uobičajeno je otporan, a *Pseudomonas aeruginosa* uglavnom otporan. (10,21)

Ponovo imamo primjer lijeka koji je u prošlosti napušten, a danas dragocjen.

Osnovna indikacija za uporabu fosfomicina je akutni nekomplikirani cistitis žena. (21,23) Lijek je od kraja 2015. godine ponovo dostupan i na tržištu Hrvatske i lijek je izbora za ovu bolest od koje se godišnje liječi više od 100 000 bolesnika.

Intravenski se oblik danas primjenjuje u liječenju teških infekcija poput sepse, teških upala pluća, infekcija središnjeg živčanog sustava i osteomijelitisa, ali samo u situacijama kada antibiotici inače dokazane učinkovitosti nisu bili uspješni. (21)

### 2.1.2.3. FUSIDIČNA KISELINA

Fusidična kiselina produkt je gljivice *Fusidium coccineum*. Ima steroidnu strukturu, nalik prednizolonu pa se svrstava u skupinu steroidima sličnih antibiotika. Klinički se koristi u obliku natrijeve soli i može se primjenjivati peroralno, intravenski ili lokalno, u obliku masti, kreme ili gela. (10)

Specifičan mehanizam djelovanja fusidične kiseline vezanje je na elongacijski faktor G. Elongacijski faktor u kompleksu s GTP-om prati aminoacil-tRNA do ribosoma i ima ulogu u pomicanju rastućeg lanca s A na P mjesto, nakon čega se treba osloboditi s ribosoma. Fusidična kiselina sprječava njegovo micanje s ribosoma, na taj način onemogućuje vezanje nove aminokiseline u lanac te zaustavlja translaciju. (24) Inhibicija sinteze proteina kao posljedicu ima i smanjenu količinu proteina A na površini *Staphylococcus aureus*, što ga čini osjetljivijim na fagocitozu. (10)

Fusidična kiselina značajna je prvenstveno zbog svoje aktivnosti protiv Gram pozitivnih uzročnika, a najizraženije protiv *Staphylococcus aureus*, uključujući i MRSA-u. S obzirom na spektar, koristi se za liječenje stafilokoknih infekcija, ali ne kao terapija prvog izbora. (10)

Fusidična kiselina je lijek manjeg značaja od kojega nemamo značajnih očekivanja.

Nije dostupna na hrvatskom tržištu.

#### **2.1.2.4. NITROFURANTOIN**

Nitrofurantoin je antibiotik iz skupine nitrofurana i dragocjen je u liječenju cistitisa i profilaksi urinarnih infekcija (10) Nitroreduktaze u stanici pretvaraju lijek u aktivni oblik koji se veže na ribosome i zaustavlja sintezu proteina u bakteriji te inhibira enzime nužne za sintezu RNA i DNA. (25) Višestruki mehanizam djelovanja na bakterije vjerojatno je razlog što je razvoj rezistencije spor. (10)

Nitrofurantoin je aktivan protiv većine Gram negativnih bacila koji uzrokuju urinarne infekcije. Učinkovitost nitrofurantoina izražena je i protiv ESBL sojeva gram negativnih bakterija. (10) Aktivan je i protiv Gram pozitivnih koka koji uzrokuju urinarne infekcije, a to su uglavnom enterokoki, uključujući VRE, *S. aureus*, *S. epidermidis* te *S. saprophyticus*. (10)

Unatoč relativno uskim indikacijama (liječenje cistitisa i profilaksa urinarnih infekcija), lijek je dragocjen i neophodan na tržištu.

## **2.2. FARMAKOKINETSKI KRITERIJI**

U praktičnom liječenju lijekovi bi nakon primjene nekim od uobičajenih načina trebali dospjeti na željeno mjesto djelovanja i tamo se zadržati u dovoljno dugom vremenskom periodu. Tijekom puta s mjesta primjene do mjesta djelovanja lijek prolazi kroz različite barijere koje odvajaju tjelesne odjeljke. Do nekih odjeljaka teško se dopire (kost, oko, središnji živčani sustav). Potrebna su nova istraživanja da bi se utvrdila detaljna farmakokinetička svojstva starih lijekova.

Među antibiotike osobitih farmakokinetičkih svojstava ubrajamo kloramfenikol zbog odlične difuzije u središnji živčani sustav i oko, ertapenem i teikoplanin zbog moguće parenteralne primjene kod nehospitaliziranih pacijenata budući da se mogu primjenjivati jednom dnevno. U ovoj je skupini i fosfomicin čija se peroralna formulacija može primijeniti kao jednokratna doza u akutnom nekompliciranom cistitisu žena, a intravenski primijenjen odlično difundira u središnji živčani sustav i oko. (26)

### **2.2.1. KLORAMFENIKOL**

Kloramfenikol je ponovno istaknut kao antibiotik posebnih svojstava, ovaj put zbog dobrog prodora u središnji živčani sustav i oko. Koncentracije u likvoru uz netaknute moždane ovojnice dosežu 21-50% serumske koncentracije, a u meningitisu 45-89% i ne osciliraju značajno između dviju doza. (27)

### **2.2.2. ERTAPENEM**

Ertapenem je karbapenem koji je relativno nedostupan na mnogim tržištima, u prvom redu zbog visoke cijene. Poseban je po tome što se primjenjuje jednom dnevno. Učinkovit je protiv mnogih Gram negativnih bakterija, pa i onih sa ESBL i

AmpC beta-laktamazama. Za razliku od drugih karbapenema (imipenema i meropenema), nije učinkovit protiv *Pseudomonas aeruginosa* i *Acinetobacter spp.* (10)

Ertapenem se može primjenjivati u nizu umjereno teških i teških infekcija, uključujući i sepsu. Može se primjenjivati u kompliciranim intraabdominalnim i zdjeličnim infekcijama. Djelotvoran je i u slučajevima kompliciranih infekcija mokraćnog sustava, poput pijelonefritisa uzrokovano *E. coli* ili *K. pneumoniae* te u kirurškoj profilaksi kod kolorektalnih zahvata. (28)

Dug poluživot i mogućnost primjene lijeka jednom dnevno u posljednje su vrijeme zanimljivi farmakokinetički parametri jer omogućuju primjenu parenteralne terapije bez hospitalizacije. ( „outpatient parenteral antimicrobial therapy“, tj. OPAT ). Koncept je poznat još od 1970-ih, a danas postaje popularniji zbog nižih troškova. Kandidati za OPAT su pacijenti s težim infekcijama, ali stabilnih vitalnih funkcija. (29) Osim nižih troškova, uz OPAT je povezana i niža stopa infekcija povezanih sa zdravstvenom skrbi. Problem može biti smanjen nadzor nad stanjem bolesnika. Iskustva pokazuju da 25% tako liječenih bolesnika iskusi neku nuspojavu prilikom liječenja, a 12% treba hitan savjet ili kućnu posjetu. Težnja k OPAT-u ne bi smjela dovesti do situacije gdje se uskospektralni prigodniji lijek zamjenjuje širokospektralnim koji se može primjenjivati na ovaj način. (29)

Dostupan je na hrvatskom tržištu.

### **2.2.3. FOSFOMICIN**

Lijek je opisan ranije. Farmakokinetička svojstva fosfomicina koja ga izdvajaju od drugih lijekova su:

1. postizanje dovoljno visokih koncentracija lijeka u dovoljno dugom vremenskom periodu za izlječenje bolesnika oboljelih od akutnog cistitisa uz jednokratnu peroralnu primjenu lijeka



2. postizanje zadovoljavajućih koncentracija u središnjem živčanom sustavu uz intravensku primjenu

Doza od 3 grama u akutnom nekomplikiranom cistitisu žena preporuča se i prema posljednjem izdanju ISKRA smjernica u Hrvatskoj. (23) Ova doza za 4 sata postiže dovoljne koncentracije u urinu te one ostaju iznad prosječnih vrijednosti minimalnih inhibitornih koncentracija (MIK) za najčešće uzročnike tijekom slijedećih 48-72 sata. (10) Doza se može i ponoviti. (10)

Intravenski oblik, fosfomicin dinatrij, uglavnom se primjenjuje u dozi od 8 grama dva puta dnevno u obliku spore infuzije. (10) Pokazalo se kako nakon intravenske primjene koncentracije u cerebrospinalnom likvoru dostižu 13.8% serumskih koncentracija. (30)

U liječenju meningitisa upotrebljava se samo iznimno, kada nemamo drugog izbora.

#### **2.2.4. TEIKOPLANIN**

Teikoplanin se već spominjao zbog svog antimikrobnog spektra, a sada se ponovno ističe zbog mogućnosti jednokratne dnevne primjene i parenteralne primjene kod nehospitaliziranih pacijenata. (31)

### **2.3. KLINIČKI KRITERIJI**

#### **2.3.1. ANTIBIOTICI SA SPECIFIČNOM NIŠOM**

U ovom poglavlju navodim antibiotike koji imaju posebno mjesto u liječenju određenih infekcija. Tako se antistafilokokni penicilini izdvajaju za infekcije koje uzrokuje *S. aureus* osjetljiv na meticilin, penicilin G za liječenje neurosifilisa, a dugodjelujući penicilini, prokain i benzatin, za liječenje blažih oblika sifilisa i profilaksu reumatske groznice. Penicilin V ima ulogu u liječenju streptokokne angine, a

spektinomycin u liječenju rezistentne gonoreje. Temocilin bismo mogli koristiti u liječenju infekcija koje uzrokuje *Burkholderia cepacia* kod oboljelih od cistične fibroze.

#### **2.3.1.1. ANTISTAFILOKONI PENICILINI**

Izoksazolil penicilini specifični su zbog otpornosti na stafilokoknu penicilinazu te se koriste u liječenju infekcija koje uzrokuje *Staphylococcus aureus* osjetljiv na meticilin. (10) Uporabom antistafilokoknih penicilina izbjegava se upotreba antibiotika šireg spektra.

#### **2.3.1.2. PENICILIN V**

Penicilin V spoj je stabilan u kiselom mediju i time prigodan za peroralnu primjenu. (10) Lijek je izbora u liječenju streptokokne angine. (11)

#### **2.3.1.3. PENICILIN G**

Penicilin G već je obrađen kao antibiotik poseban zbog svog antimikrobnog spektra, a ovdje se ponovno spominje jer ima posebnu vrijednost u liječenju sifilisa. (12)

#### **2.3.1.4. SPEKTINOMICIN**

Spektinomycin je antibiotik također detaljnije obrađen u ranijem poglavlju. Unatoč širokom spektru djelovanja jedina značajna indikacija je liječenje infekcija koje uzrokuje *Neisseria gonorrhoeae*, čija je otpornost jedan od gorućih problema širom

svijeta. Osobito je značajan kod bolesnika alergičnih na penicilin ili ceftriakson. Ne koristi se u liječenju faringealnog oblika bolesti. (10)

### **2.3.1.5. TEMOCILIN**

Temocilin je također opisan u ranijem poglavlju, a ovdje se ponovno naglašava njegova vrijednost u liječenju infekcija koje uzrokuje *Burkholderia cepacia* kod pacijenata oboljelih od cistične fibroze. Ovo je prepoznala i EMA (European Medicines Agency) te dodijelila temocilinu „orphan“ status. „Orphan“ je oznaka za lijek koji se koristi u liječenju rijetkog stanja, a pritom zadovoljava sljedeće kriterije:

1. bolest je po život opasna ili kronično onesposobljujuća
2. prevalencija je ispod 5 / 10 000 oboljelih godišnje
3. ne postoji odgovarajuća metoda prevencije i izlječenja
4. lijek značajno smanjuje tegobe ovakvih bolesnika (32)

Proizvođači lijeka siročeta („orphan drug“) imaju pravo na financijske poticaje jer ovakvi lijekovi sa specifičnim indikacijama nemaju realnu šansu za tržišni uspjeh. (32)

Lijek nije dostupan na hrvatskom tržištu.

### **2.3.2. JEDINI DOSTUPNI ANTIBIOTIK U SVOJOJ SKUPINI LIJEKOVA**

Kao jedine dostupne lijekove iz pojedinih skupina navodim aztreonam, koji je predstavnik monobaktama, kolistin kao predstavnika polimiksina te fosfomicin, fusidičnu kiselinu, metenamin i spektinomycin.

### 2.3.2.1. AZTREONAM

Aztreonam je antibiotik iz skupine monobaktama, karakterističnih po tome što imaju samo jedan beta-laktamski prsten, za razliku od penicilina i cefalosporina. Kao i svi beta-laktami, i monobaktami djeluju vezanjem na PBP-receptore. Aztreonam ima visoki afinitet za PBP-3. Djeluje baktericidno. (10)

Aztreonam se primjenjuje parenteralno, iako se razvijaju inhalacijski oblici, prvenstveno namijenjeni liječenju infekcija kod oboljelih od cistične fibroze. Moguće ga je primijeniti intraperitonealno kod pacijenata na peritonealnoj dijalizi. (10) Potencijalno je učinkovit u liječenju meningitisa. Koncentracije u prostatičnom tkivu kod transuretralne resekcije bile su iznad MIK vrijednosti za većinu enterobakterija. Zadovoljavajuće su koncentracije izmjerene i u sinovijalnoj tekućini i u kosti. Aztreonam djeluje samo na Gram negativne aerobne bakterije. (10)

Reakcije preosjetljivosti kao nuspojava aztreonama javljaju se rjeđe nego s drugim beta-laktamima. Križna preosjetljivost s penicilinima i cefalosporinima je rijetka. Ipak, opisane su anafilaktične reakcije na drugu primjenu aztreonama kod pacijenata koji su već imali anafilaktičnu reakciju na penicilin. Stoga je ipak potreban oprez kad se primjenjuje kod pacijenata s alergijom na beta-laktame. (10) Od ostalih reakcija, moguće su lokalna reakcija na mjestu uboda, osip, dijareja, mučnina i povraćanje te porast transaminaza. Aztreonam smanjuje broj Gram pozitivnih aerobnih komenzala u crijevima. Pripada u skupinu B po pitanju sigurne primjene u trudnoći. (10)

Aztreonam ima primjenu u liječenju raznih infekcija uzrokovanih Gram negativnim aerobima, uključujući *Pseudomonas*. (10) Kod pacijenata s cističnom fibrozom primjenjuje se inhalacijski, što omogućuje postizanje visokih koncentracija u bronhalnom sekretu te niskih sistemnih koncentracija, a bez dodatnog razvoja rezistentnih sojeva. Dolazi do poboljšanja plućne funkcije, smanjenja količine bakterija u sputumu i poboljšanja kvalitete života. (33)

#### **2.3.2.2. KOLISTIN**

Kolistin je detaljno opisan kao antibiotik jedinstvena mehanizma djelovanja, koji to duguje svojoj jedinstvenoj građi. (20)

#### **2.3.2.3. FOSFOMICIN**

Fosfomicin je još jedan antibiotik koji ne pripada ni u koju veću skupinu. Kemijski je on analog fosfoenol piruvata i značajno manja i drugačija molekula od većine drugih antibiotika. Ovo određuje i njegov specifičan mehanizam djelovanja, koji je detaljnije opisan u ranijem poglavlju. (21)

#### **2.3.2.4. FUSIDIČNA KISELINA**

Fusidična se kiselina među ostalim antibioticima ističe svojom strukturom poput steroida i ne svrstava se ni u koju veću skupinu. Kemijskom građom sličnija je prednizolonu nego drugim antibioticima. (10)

Lijek nije dostupan na hrvatskom tržištu.

#### **2.3.2.5. METENAMIN**

Metenamin se koristi kao uroantiseptik još od kraja 19. stoljeća.

Za postizanje djelotvornosti metenamin se hidrolizira u formaldehid i amonijak u urinu, a da bi se ovo postiglo, pH urina mora biti ispod 5.7-5.85. Za zakiseljavanje urina najčešće se koristi vitamin C. (10) Antibiotički učinak metenamina zasniva se na oslobađanju formaldehida u urinu koji denaturira proteine i nukleinske kiseline i

djeluje kao antiseptik, nespecifično. Iz ovog su razloga svi Gram negativni i pozitivni patogeni osjetljivi, a i neke gljivice. (10)

Razvoj rezistencije na formaldehid ne postoji. Jedina indikacija za primjenu metenamina su nekomplikirane infekcije donjeg urinarnog trakta, no rijetko se koristi. (10)

Nije dostupan na hrvatskom tržištu.

#### **2.3.2.7. SPEKTINOMICIN**

Lijek je opisan ranije.

Po kemijskoj je građi aminociklitol. Podsjeća na streptomycin, ali ne pripada u aminoglikozide, već je antibiotik specifične građe i mehanizma djelovanja, kao i ostali spomenuti u ovom poglavlju. (10)

#### **2.3.3. NEDOSTATAK ALTERNATIVNOG LIJEKA**

Dva su lijeka istaknuta kao posljednji učinkoviti lijek za višestruko otporne uzročnike. Tu su kolistin kao posljednja opcija za neke Gram negativne uzročnike i kvinupristin-dalfopristin za liječenje infekcija koje uzrokuje *Enterococcus faecium* rezistentan na vankomicin, daptomicin i amoksisilin.

##### **2.3.3.1. KOLISTIN**

Lijek je opisan u ranijem poglavlju i sve je češće posljednja alternativa u liječenju infekcija koje uzrokuju višestruko otporne Gram negativne bakterije.

Dok se u više istraživanja monoterapija kolistinom pokazala dostatnom za infekcije koje uzrokuju *A. baumannii* i *P. aeruginosa*, za *K. pneumoniae* otpornu na karbapeneme često je potrebna kombinacija dvaju ili triju lijekova da bi se smrtnost značajno smanjila. (34)

#### **2.3.3.2. KVINUPRISTIN – DALFOPRISTIN**

Lijek je opisan ranije, kao i njegova uloga u liječenju infekcija koje uzrokuje *E. faecium*. U literaturi se nalaze izvještaji o uspješnom liječenju teških infekcija uzrokovanih višestruko otpornim *E. faecium* kvinupristin-dalfopristinom. U jednoj je studiji pozitivan ishod postignut u 65.6% slučajeva VRE infekcija, iako ti slučajevi nisu uključivali endokarditis. Nalazi se i opis slučaja endokarditisa uzrokovanog *E. faecium* rezistentnim na vankomicin i daptomicin, a uspješno izliječenog kvinupristin-dalfopristinom. (35)

### 3. RASPRAVA

Posljednjih godina pojačan je interes za stare antibiotike. Raste broj kliničkih studija koje proučavaju njihov učinak u liječenju infekcija uzrokovanih višestruko otpornim bakterijama te njihova farmakokinetička i farmakodinamička svojstva čije nam poznavanje omogućuje liječenje infekcija poput osteomijelitisa i apscesa mozga. Preispituje se i optimalno doziranje starijih lijekova (36,37). O starim antibioticima ponovo se raspravlja na međunarodnim znanstvenim skupovima. Planiraju se znanstvena istraživanja koja bi nam odgovorila na pitanja na koja nemamo dovoljno detaljne odgovore. Željeli bismo detaljne studije o starim lijekovima na način kako se ispituju novi lijekovi koji bi tek trebali doći na tržište. Nažalost, proizvodnja i prodaja većine starih lijekova ekonomski je neisplativa ili granično isplativa, a dodatna ispitivanja lijekova iznimno su skupa. Stoga je primarno pronaći dodatna sredstva neovisna o proizvođačima lijekova uz čiju bi se pomoć ova ispitivanja provela. Tako se npr. privode kraju dodatna farmakokinetička ispitivanja nitrofurantoina u sklopu AIDA FP7 projekta financiranog iz sredstava Europske unije.

Opasnost od višestruko otpornih bakterija i neuspjesi u liječenju infekcija konačno su shvaćeni kao globalni svjetski problem koji je razmatran 2016. godine na godišnjoj sjednici Opće skupštine UN-a u New Yorku. Nažalost, obnovljeni interes medicinske zajednice uglavnom je deklarativan s nedostatkom jasne osviještenosti i potrebe za prioritizacijom većine nadležnih zdravstvenih tijela, nacionalnih i međunarodnih.

Brojni istraživači proučavaju potencijalne nove ekonomske modele za revitalizaciju istraživanja i razvoja novih antibiotika, ali mali broj ovih projekata bavi se pitanjem kako osigurati dostupnost starih antibiotika kliničarima diljem svijeta. Problem pristupa starim antibioticima zbog marketinških problema ili nestašica u proizvodnji nije naveden u akcijskim planovima Europske komisije niti Svjetske zdravstvene organizacije, a veći je naglasak na otkrivanju i razvoju novih antibiotika.

Situacija u Hrvatskoj relativno je dobra. Neki od najdragocjenijih starih lijekova koji se masovno koriste (nitrofurantoin i fosfomicin), registrirani su i dostupni i liječnicima primarne zaštite. Relativno je dobra situacija i što se tiče kolistina, starog lijeka koji je



izvučen iz povijesti, a danas je ključan u liječenju bolničkih infekcija otpornim Gram negativnim bakterijama. Njegova generička forma je registrirana i dostupna liječnicima širom Hrvatske za bolničku upotrebu.

Potencijalan problem sa većom mogućnošću nestašica predstavljaju lijekovi koji se nabavljaju putem tzv. interventnog uvoza, a koji su također dragocjeni (kristalni penicilin, kloksacilin).

Ako želimo da stari lijekovi opstanu i pomognu u liječenju, moramo biti svjesni sljedećih činjenica:

1. Potrebna je dodatna edukacija svih osoba u sustavu zdravstva u svrhu poboljšanja mjera sprječavanja razvoja otpornih bakterija.
2. Potrebna je dodatna edukacija liječnika (osobito mladih) da ne bi zaboravili na stare lijekove.
3. Stari lijekovi mogu biti dragocjeni u liječenju infekcija.
4. Dostupnost i održivost starih lijekova zanemarena je u usporedbi s pokušajima otkrivanja novih lijekova.
5. Postupci zajedničke nabave, koji nastoje riješiti probleme dostupnosti i cijene, postoje u brojnim regijama svijeta, ali još se ne koriste za zajedničku nabavu starih antibiotika. Iako postoji zakonski okvir, npr. sporazum o zajedničkoj nabavi za medicinske protumjere Europske unije („Joint Procurement Agreement for Medical Countermeasures“) (38), svijest među donositeljima postupaka ostaje niska.
6. Stari antibiotici su lijekovi na koje su istekla patentna prava i koje reguliraju nacionalna regulatorna tijela. Proces zajedničke nabave zahtijeva djelovanje regulatornih tijela u slučajevima kada stari antibiotici nisu nikad bili registrirani na tržištu ili im je odobrenje povučeno. Nedavni slučajevi ekstremno visokog porasta cijena starih lijekova u SAD-u ukazuju na potrebu za političkim djelovanjem i transatlantskim sporazumima. Kada se radi o lijekovima koji u određenoj zemlji nisu odobreni, regulatorne agencije ponovno imaju veliku ulogu. Zajednička nabava trebala bi povećati proizvodnju i djelovati kao poticaj proizvođačima te bi ovaj pristup mogao biti posebno značajan za europske zemlje s manjim brojem stanovnika.

Uvijek bi trebalo razmotriti odabir više od jednog proizvođača kako bi se izbjegle nestašice zbog problema u proizvodnji. Sve bi se djelovanje u vidu donošenja politika i regulacija trebalo temeljiti na povećanoj svijesti o koristi pojedinih starih lijekova u smanjenju selekcijskog pritiska i kao posljednje linije terapije protiv višestruko rezistentnih patogena. Dugotrajne nestašice mogu promijeniti smjernice za terapiju i dovesti do smanjene potražnje medicinske zajednice, što vodi u začarani krug smanjenja korištenja vrijednih starih lijekova. Još je jedan važan čimbenik podizanje svijesti o ovim lijekovima tijekom dodiplomskog i postdiplomskog obrazovanja.

#### **4. ZAHVALA**

Zahvaljujem mentoru doc. dr. sc. Daliboru Vukeliću na velikoj pomoći u izradi diplomskog rada.

Zahvaljujem se svojim roditeljima i sestri na apsolutnoj podršci i pomoći u svemu.

## 5. LITERATURA

1. O'Neill J. Tackling drug-resistant infections globally: final report and recommendations [Internet]. 2016. [pristupljeno 01.05.2017.] Dostupno na: [https://amr-review.org/sites/default/files/160518\\_Final paper\\_with cover.pdf](https://amr-review.org/sites/default/files/160518_Final%20paper_with%20cover.pdf)
2. ECDC/EMA. Joint technical report. The bacterial challenge: time to react—a call to narrow the gap between multidrug-resistant bacteria in the EU and the development of new antibacterial agents [Internet]. Stockholm; 2009. [pristupljeno 01.05.2017.] Dostupno na: [http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909\\_TER\\_The\\_Bacterial\\_Challenge\\_Time\\_to\\_React.pdf](http://ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/0909_TER_The_Bacterial_Challenge_Time_to_React.pdf)
3. Spellberg B, Blaser M, Guidos RJ, Boucher HW, Bradley JS, Eisenstein BI i sur. Combating antimicrobial resistance: Policy recommendations to save lives. *Clin Infect Dis*. 2011;52(SUPPL. 5):397–428. doi: 10.1093/cid/cir153
4. Freire-Moran L, Aronsson B, Manz C, Gyssens IC, So AD, Monnet DL, et al. Critical shortage of new antibiotics in development against multidrug-resistant bacteria - Time to react is now. *Drug Resist Updat*. 2011;14(2):118–24. doi: 10.1016/j.drug.2011.02.003
5. Harbarth S, Filius P, Natsch S. Shortage of antimicrobial agents in Europe: results of an international survey 2007 [Internet]. ESGAP; 2007. [pristupljeno 01.05.2017.] Dostupno na: <https://s3-eu-west-1.amazonaws.com/aspergillusabstracts/aspergillusabstracts/posters/ECCMID%2017th%20poster/P1105.pdf>
6. ESCMID Study Group for Antibiotic Policies. Antibiotic drug shortage ESGAP's response to the European Commission's Consultation on “the future of pharmaceuticals for human use in Europe” 2007 [Internet]. ESGAP; 2007. [pristupljeno 01.05.2017.] Dostupno na: [http://www.escmid.org/research\\_projects/study\\_groups/esgap/presentations\\_publications/](http://www.escmid.org/research_projects/study_groups/esgap/presentations_publications/)
7. Maviglia R, Pennisi RN and MA. Role of Old Antibiotics in Multidrug Resistant Bacterial Infections. Vol. 10, *Current Drug Targets*. 2009. p. 895–905. doi: 10.2174/138945009789108846
8. Livermore DM, Tulkens PM. Temocillin revived. *J Antimicrob Chemother*. 2009;63(2):243–5. doi: 10.1093/jac/dkn511
9. Trémolières F, Cohen R, Gauzit R, Vittecoq D, Stahl J-P. Save antibiotics. What can be done to prevent a forecasted disaster! Suggestions to promote the

development of new antibiotics. *Médecine Mal Infect.* 2010;40(3):129–34. doi: 10.1016/j.medmal.2010.01.007

10. Grayson ML. *Kucers' the use of antibiotics : a clinical review of antibacterial, antifungal, antiparasitic and antiviral drugs.* 6th ed. Vol. 1. London Hodder Arnold; 2010. 3157 p.

11. Tambić Andrašević A, Baudoin T, Vukelić D, Mimica Matanović S, Bejuk D, Puževski D, et al. Smjernice ISKRA za grlobolju: dijagnostički i terapijski pristup - hrvatske nacionalne smjernice. *Liječnički Vjesn.* 2009;131(7–8):181–91.

12. Janier M, Hegyi V, Dupin N, Unemo M, Tiplica GS, Potočnik M, et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. *J Eur Acad Dermatology Venereol.* 2014 Dec;28(12):1581–93. Available from: doi: 10.1111/jdv.12734

13. Lekkas A, Gyi KM, Hodson ME. Temocillin in the treatment of *Burkholderia cepacia* infection in cystic fibrosis. *J Cyst Fibros.* 2006;5(2):121–4. doi: 10.1016/j.jcf.2005.12.005

14. Oxacillin Drug Information [Internet]. UpToDate. [pristupljeno 28.04.2017.] Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

15. Cefoxitin Drug Information [Internet]. UpToDate. [pristupljeno 28.04.2017.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

16. Lee MR, Sheng WH, Hung CC, Yu CJ, Lee LN, Hsueh PR. *Mycobacterium abscessus* complex infections in humans. *Emerg Infect Dis.* 2015;21(9):1638–46. doi: 10.3201/2109.141634

17. Fritz JM. *Mycobacterium fortuitum* [Internet]. Medscape. 2015 [pristupljeno 20.04.2017.]. Dostupno na: <http://emedicine.medscape.com/article/222918-overview>

18. Quinupristin dalfopristin Drug Information [Internet]. UpToDate. [pristupljeno 28.04.2017.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>

19. Svetitsky S, Leibovici L, Paul M. Comparative efficacy and safety of vancomycin versus teicoplanin: Systematic review and meta-analysis. *Antimicrob Agents Chemother.* 2009;53(10):4069–79. doi: 10.1128/AAC.00341-09

20. Biswas S, Brunel J-M, Dubus J-C, Reynaud-Gaubert M, Rolain J-M. Colistin: an update on the antibiotic of the 21st century. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2012 Aug 1;10(8):917–34. doi: 10.1586/eri.12.78

21. Falagas ME, Vouloumanou EK, Samonis G, Vardakas KZ. Fosfomycin. *Clin Microbiol Rev.* 2016;29(2):321–47. doi: 10.1128/CMR.00068-15

22. Sastry S, Doi Y. Fosfomycin : Resurgence of an old companion. *J Infect Chemother.* 2016;22(5):273–80. doi: 10.1016/j.jiac.2016.01.010
23. Škerk V, Tambić Andrašević A, Sušić E. Dopune i promjene ISKRA hrvatskih nacionalnih smjernica za liječenje i profilaksu infekcija mokraćnog sustava odraslih. *Infektološki Glas.* 2014;34(4):177–8.
24. Fernandes P. Fusidic Acid : A Bacterial Elongation Factor Inhibitor for the Oral Treatment of Acute and Chronic Staphylococcal Infections. *Cold Spring Barb Perspect Med.* 2016;6(1):1–18. doi: 10.1074/jbc.M114.611608
25. Huttner A, Verhaegh EM, Harbarth S, Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Nitrofurantoin revisited: a systematic review and meta-analysis of controlled trials. *J Antimicrob Chemother.* 2015;70(9):2456–64. doi: 10.1093/jac/dkv147
26. Pulcini C, Bush K, Craig WA, Frimodt-Møller N, Grayson ML, Mouton JW, et al. Forgotten antibiotics: An inventory in Europe, the United States, Canada, and Australia. *Clin Infect Dis.* 2012;54(2):268–74. doi: 10.1093/cid/cir838
27. Chloramphenicol Drug Information [Internet]. UpToDate. [pristupljeno 28.04.2017.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
28. Ertapenem Drug Information [Internet]. UpToDate.[pristupljeno 28.04.2017.]. Dostupno na: <https://www.uptodate.com>
29. Mortlock NJ, Schleis T. Outpatient parenteral antimicrobial therapy technology. *Infect Dis Clin North Am.* 1998;12(4):861–78. doi: 10.1016/S0891-5520(05)70025-8
30. Kühnen E, Pfeifer G, Frenkel C. Penetration of fosfomycin into cerebrospinal fluid across non-inflamed and inflamed meninges. *Infection.* 1987;15(2):422–4.
31. Lamont E, Seaton RA, Macpherson M, Semple L, Bell E, Thomson AH. Development of teicoplanin dosage guidelines for patients treated within an outpatient parenteral antibiotic therapy (OPAT) programme. *J Antimicrob Chemother.* 2009;64(1):181–7. doi: 10.1093/jac/dkp147
32. EMA. EU/3/03/183 [Internet]. EMA. 2017 [pristupljeno 02.05.2017.]. Dostupno na: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human\\_orphan\\_000515.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/orphans/2009/11/human_orphan_000515.jsp&mid=WC0b01ac058001d12b)
33. Hansen C, Skov M. Evidence for the efficacy of aztreonam for inhalation solution in the management of *Pseudomonas aeruginosa* in patients with cystic fibrosis. *Ther Adv Respir Dis.* 2015;9(1):16–21. doi: 10.1177/1753465814561624

34. Karaiskos I, Galani L, Baziaka F, Giamarellou H. Intraventricular and intrathecal colistin as the last therapeutic resort for the treatment of multidrug-resistant and extensively drug-resistant *Acinetobacter baumannii* ventriculitis and meningitis: a literature review. *Int J Antimicrob Agents*. 2013;41(6):499–508. doi: 10.2174/138945009789108846
35. Hussain K, Ullah S, Tahir H, Alkilani WZ, Naeem M, Vinod NR, et al. Daptomycin-Vancomycin–Resistant *Enterococcus faecium* Native Valve Endocarditis. *J Investig Med High Impact Case Reports*. 2016;4(3):2324709616665408. doi: 10.1177/2324709616665408
36. Cassir N, Rolain JM, Brouqui P. A new strategy to fight antimicrobial resistance: The revival of old antibiotics. *Front Microbiol*. 2014;5(OCT):1–15. doi: 10.3389/fmicb.2014.00551
37. Muller AE, Theuretzbacher U, Mouton JW. Use of old antibiotics now and in the future from a pharmacokinetic/pharmacodynamic perspective. *Clin Microbiol Infect*. 2015;21(10):881–5. doi: 10.1016/j.cmi.2015.06.007
38. European Commission. Explanatory note on the Joint Procurement Mechanism [Internet]. Luxembourg; 2015. [pristupljeno 15.05.2017.] Dostupno na: [https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness\\_response/docs/jpa\\_explanatory\\_en.pdf](https://ec.europa.eu/health/sites/health/files/preparedness_response/docs/jpa_explanatory_en.pdf)

## 6. ŽIVOTOPIS

Rođena sam 9.3.1992. u Karlovcu. Osnovnu školu pohađala sam u Draganiću, a nakon nje upisala sam Gimnaziju Karlovac, prirodoslovno-matematički smjer. Po završenoj gimnaziji upisujem Medicinski fakultet u Zagrebu 2011. godine. Tijekom studija položila sam KPR/AVD tečaj osnovnih mjera održavanja života i tečaj neposrednog održavanja života – ILS u organizaciji European Resuscitation Council. Tijekom školovanja pohađala sam tečajeve engleskog, kojim se odlično služim te njemačkog i ruskog jezika, kojima se koristim ograničeno. Dobro poznajem rad u Windows okruženju na računalu te Microsoft Office pakete.